

Conférence invitée

La pathologie revisitée par les canaux

MOTS-CLÉS : CANALOPATHIES. ÉPILEPSIE. MYOTONIE. PARALYSIE. SYNDROME DU QT LONG

Channels: a new way to revisit pathology

KEY-WORDS (Index medicus): CHANNELOPATHIES. EPILEPSY. MYOTONIA. PARALYSIS. LONG QT SYNDROME

Emmanuel FOURNIER *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

De nombreuses maladies dites « essentielles » qui se manifestent sous forme de crises et d'accès (épilepsies, ataxies épisodiques, paralysies périodiques, myotonies, troubles du rythme cardiaque, crises polyuriques, etc.) s'ancrent dans le corps par le biais de dysfonctions des canaux ioniques. On les regroupe sous le terme de « canalopathies ». Certaines sont congénitales, par mutations des gènes codant les sous-unités des canaux ; d'autres sont acquises, liées à l'action d'agents toxiques, immunitaires ou hormonaux sur le fonctionnement des canaux. Les canalopathies revêtent une grande variété de formes, selon le type de canal altéré (sodium, potassium, calcium, chlore...) et selon le type de dysfonction canalaire induite (défaut de fonction ou excès de fonction). L'analyse conduite ici montre que des pathologies apparemment éloignées et intéressant des organes distincts se rattachent à des dysfonctions semblables d'un même canal. Ces rapprochements ont permis de découvrir des parentés insoupçonnées entre organes et entre spécialités médicales. Par ailleurs, il apparaît qu'un même syndrome peut être causé par les dysfonctions de plusieurs canaux différents, ce qui incite à mettre au point de nouvelles stratégies de diagnostic différentiel dans la perspective d'une correction spécifique du dysfonctionnement en cause. Certains traitements cependant peuvent être utilisés indifféremment par une spécialité médicale ou l'autre.

* Université Pierre et Marie Curie-Paris VI, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Département de Physiologie, Paris — AP-HP, Centre de référence des Canalopathies Musculaires, Département de Neurophysiologie clinique, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris

Tirés à part : Professeur Emmanuel FOURNIER, Département de Physiologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 Boulevard de l'Hôpital — 75013 Paris ; e-mail : emmanuel.fournier@upmc.fr
Article reçu le 8 janvier 2014, accepté le 3 février 2014

SUMMARY

Many “ essential ” diseases that manifest themselves in the form of crises or fits (epilepsies, episodic ataxia, periodic paralyses, myotonia, heart rhythm disorders, etc.) are due to ionic channel dysfunction and are thus referred to as “ channelopathies ”. Some of these disorders are congenital, due to mutations of genes encoding channel subunits, while others result from toxic, immune or hormonal disturbances affecting channel function. Channelopathies take on a wide variety of clinical forms, depending on the type of channel (sodium, potassium, calcium, chloride...) and the type of dysfunction (loss or gain of function). Some apparently unrelated diseases affecting distinct organs are due to a similar dysfunction of the same channel, revealing unsuspected relationships between organs and between medical specialties. In addition, a given syndrome can be caused by distinct channel dysfunctions. This provides new opportunities for differential diagnosis and specific correction of the causal defects, although some treatments find applications across multiple medical specialties.

INTRODUCTION

Les canalopathies sont venues répondre à une interrogation persistante sur les modalités d’inscription des pathologies dans le corps. Mal étranger venu de l’extérieur, ou détérioration interne, la maladie avait longtemps été un être malfaisant, un destin sombre qui nous guettait et s’abattait sur nous. Elle avait son caractère, ses intentions, ses lubies aussi, et savait masquer son type impérieux sous une variété de formes atypiques, individuelles ou accidentelles, que la nosographie s’évertuait à reconnaître et dont les médecins du XVIII^e siècle classaient les essences. Avec Bichat, on avait commencé à domestiquer la maladie en l’attachant à des altérations des tissus. L’anatomie pathologique l’avait fait entrer dans l’espace quadrillé du corps et du visible. Elle n’était déjà plus aussi mystérieuse et insaisissable, elle avait perdu un peu de son être en se pliant au jeu des phénomènes lésionnels. Un peu seulement, car la lésion n’était encore que la manifestation visible d’un processus qui pouvait rester caché et dont l’essence n’était peut-être pas de nature spatiale. Il y avait aussi, au début du XIX^e siècle, le problème des névroses et des fièvres essentielles qui semblaient pouvoir exister sans corrélatif lésionnel visible et mettre ainsi en échec l’entreprise de localisation. C’est là, comme l’a montré Foucault, que Broussais avait achevé de désessentialiser la maladie en prolongeant la conversion conceptuelle qu’avait autorisée la méthode de localisation tissulaire [1, 2]. Il fallait aller chercher dans les tissus — éventuellement au-delà du visible — des troubles fonctionnels, des modes d’altération qui puissent rendre compte de la maladie. « Pour détecter ce trouble fonctionnel premier et fondamental, le regard doit savoir se détacher du foyer lésionnel, car il n’est pas donné d’entrée de jeu, bien que la maladie soit, dans son enracinement d’origine, toujours localisable ; il lui faut repérer justement cette racine organique avant la lésion, grâce aux troubles fonctionnels et à leurs symptômes. » [1] En abattant la cloison nosologique entre le trouble fonctionnel (la physiologie) et l’altération organique (l’anatomie), Broussais fait passer

l'axiome de localisation avant le principe de visibilité. Dans ce geste, *l'être* de la maladie disparaît au profit d'un nouveau schéma causal : elle n'est plus qu'un certain mouvement complexe des tissus en réaction à une cause irritante, et son siège, visible ou non, n'est que le point d'accrochage de cette cause [1].

Le cadre conceptuel posé, il restait à déterminer comment les maladies sans lésion organique visible, dont la liste n'a cessé de s'allonger depuis l'époque de Broussais, pouvaient s'inscrire dans l'espace du corps. Crises d'épilepsies, ataxies épisodiques, paralysies périodiques, accès myotoniques, troubles du rythme cardiaque, syncopes, morts subites, accidents hypoglycémiques, crises polyuriques, comment plier à l'impératif de localisation spatiale ces maladies qui se manifestent sous forme d'attaques ou de pannes intermittentes ? Car toutes ont en commun de ne pas offrir à l'examen de phénomènes constants à observer : pas de signe clinique fixe, pas de lésion anatomique visible. Elles semblent passer sur le corps, sans s'y inscrire, presque sans le toucher. Elles s'y établissent pourtant, mais sans montrer où, sans laisser de trace durable. Faut-il y voir des résistances ou des résurgences des anciennes maladies essentielles, contestant le fondement même du principe de localisation ?

Mais en suivant l'axiome de localisation, en remontant les crises et les accès jusqu'à leur trouver un ancrage, on finit par les rattacher à des désordres physiopathologiques communs, qui traversent les spécialités médicales. Les affections en question ne sont pas des esprits malins qui excluraient par nature toute possibilité de recevoir un ancrage matériel. Seulement, il faut changer d'échelle. Pour les localiser et pour les concevoir, sinon pour les voir, il faut se placer non à l'échelle des organes ou des tissus visibles, mais des membranes des cellules et de leurs canaux. Cette nouvelle physiopathologie amène à revisiter bien des affections dites essentielles ou idiopathiques. On ne découvre pas une même ville de la même façon en suivant ses canaux qu'en empruntant ses ruelles.

VARIÉTÉ DES CANALOPATHIES ET DES CANAUX QUI TRAVERSENT NOS MEMBRANES

On désigne sous le terme général de canalopathies l'ensemble des pathologies liées à des dysfonctions des canaux ioniques. Celles-ci peuvent être héréditaires, liées à des mutations des gènes codant pour telle ou telle sous-unité de ces canaux, ou bien être acquises, en rapport avec l'action d'agents toxiques, immunitaires, ou hormonaux sur le fonctionnement des canaux [3-5].

Les canalopathies revêtent une grande variété de formes distinctes selon le type de canal altéré (sodium, potassium, calcium, chlore...) et selon le type de dysfonction canalaire induite : défaut dans la fonction principale du canal, ou au contraire gain de fonction. À un même canal, se sont ainsi rattachées des « pathologies opposées » à type d'hypo ou d'hyper-fonctionnement.

La forme générale de la pathologie dépend aussi de la distribution du canal altéré. Si celui-ci est exprimé dans plusieurs organes ou tissus, comme c'est le cas de nombreux canaux potassium, l'altération pourra entraîner des désordres multi-tissulaires. Le plus souvent, les différents types de canaux s'expriment sous une isoforme particulière dans chaque tissu, donnant lieu à des pathologies spécifiques par organe. Cependant, le rapprochement des canalopathies propres à chaque spécialité médicale permet de reconnaître des dysfonctions canalaire semblables : sous des pathologies localisées à des organes différents et apparemment éloignées, on retrouve des défauts communs, des portes qui ne s'ouvrent pas ou qui se ferment mal dans des canaux équivalents, des rétentions ou des fuites des mêmes ions, des fonctions défaillantes ou excessives. Des processus physiopathologiques voisins intéressent et réunissent ainsi la neurologie, la myologie, la cardiologie, mais aussi la pneumologie, l'endocrinologie ou la néphrologie.

Derrière cette physiopathologie commune, se profilent des espoirs de pharmacologie commune. Car réussir à localiser tant d'affections et à les reconnaître comme des dysfonctions, c'est aussi se donner l'espoir d'agir sur elles, et peut-être de les corriger par des procédés semblables, jouant sur les ouvertures et les fermetures de portes canalaire. Par exemple, des bloqueurs des canaux Na^+ peuvent être utilisés comme anti-épileptiques, comme anti-arythmiques cardiaques ou dans le traitement des syndromes myotoniques, afin de limiter les excès de fonction des canaux sodiques. Et certains de ces produits sont passés d'une spécialité médicale à l'autre au cours du temps. De même, des bloqueurs des canaux K^+ sont employés pour relancer des fonctions déficientes dans le traitement des syndromes myasthéniques ou dans celui du diabète néonatal.

CANALOPATHIES SODIQUES

D'une façon générale, la nomenclature donne à un canal le nom de l'ion transporté, auquel on ajoute en indice le principal régulateur physiologique du canal (par exemple « v » pour voltage). Les canaux sodium, généralement voltage-dépendants, sont notés Na_v . Selon les tissus, leurs sous-unités α et β s'expriment sous des isoformes « x » différentes, codées par des gènes *SCNxA* et *SCNxB* distincts. Des canalopathies ont ainsi été rattachées aux canaux $\text{Na}_v1.1$ (*SCN1A*), $\text{Na}_v1.2$ (*SCN2A*), $\text{Na}_v2.1$ (*SCN1B*) dans le système nerveux central, $\text{Na}_v1.4$ dans le muscle (*SCN4A*), $\text{Na}_v1.5$ dans le cœur (*SCN5A*), etc.

Rôles des canaux sodiques

Les canaux Na^+ voltage-dépendants sont responsables de la phase de dépolarisation du potentiel d'action dans les cellules excitable (neurones, fibres musculaires, etc.). Au repos, la membrane est très peu perméable au sodium. Sous l'effet d'une excitation, une porte d'*activation* s'ouvre au sein des canaux sodiques, autorisant

l'entrée d'ions Na^+ à travers la membrane, ce qui est à l'origine de l'inversion du potentiel de membrane, caractéristique du potentiel d'action. Une porte d'*inactivation* se ferme ensuite, mettant fin au courant entrant de Na^+ , ce qui contribue à engager la phase de repolarisation. Le retour complet à l'état initial (étape de *désinactivation*) se fait par fermeture de la porte d'activation et ouverture de la porte d'inactivation.

Défaut d'activation (défaut de fonction) des canaux sodiques (Tableau 1)

Les dysfonctions canalaires qui gênent ou raccourcissent l'activation des canaux sodiques compromettent la genèse des potentiels d'action. De tels blocages induisent des paralysies quand ils touchent les canaux sodiques des axones moteurs ou du muscle ; des anesthésies (lidocaïne) ou des tableaux d'insensibilité congénitale à la douleur quand ils portent sur les canaux sodiques des fibres nociceptives [6, 7]. Lorsque le défaut de fonction affecte les canaux sodiques des neurones inhibiteurs du système nerveux central, il provoque des tableaux d'épilepsies et de convulsions [8, 9]. Des défauts de fonction du canal sodium cardiaque sont responsables du syndrome de Brugada, avec fermeture trop rapide du canal et sus-décalage du segment ST sur l'ECG, pouvant conduire à une arythmie ventriculaire [10].

Défaut d'inactivation (excès de fonction des canaux sodiques)

Les défauts d'inactivation du canal sodique (qui en retardent ou en gênent la fermeture) induisent une dépolarisation susceptible de réactiver la membrane et d'engendrer des trains de potentiels d'action (hyperexcitabilité membranaire avec décharges répétitives). Des décharges répétitives par blocage de l'inactivation des canaux sodiques rendent ainsi compte (Tableau 1) : du prurit dans la ciguatera (effet de la ciguatoxine sur les axones sensitifs) ; de l'érythromélgie (excès de fonction des canaux des nocicepteurs sous l'effet de certaines mutations *SCN9A*) ; des salves myotoniques de la paramyotonie (mutations du gène *SCN4A*) et de la fibrillation ventriculaire dans la variante LQT3 du syndrome de Ronamo-Ward (défaut de fermeture des canaux cardiaques dans certaines mutations *SCN5A*).

CANALOPATHIES POTASSIQUES

On distingue plusieurs classes de canaux potassiques K_x (codés par des gènes *KCN*) selon le régulateur physiologique principal du canal, qui peut être le voltage (K_v), le calcium intracellulaire (K_{Ca}) ou l'ATP intracellulaire (K_{ATP}). La nomenclature usuelle des électrophysiologistes précise aussi le type de courant potassium véhiculé par le canal : K_v1dr (*delayed rectifier*), $\text{K}_v1\text{r1}$ à $\text{K}_v1\text{r9}$ (*inward rectifiers*), K_v1to (*transitory outward*)... [13].

TABLEAU 1. — Principales canalopathies sodium

Dysfonction	Agent causal	Affection
Défaut d'activation		<i>défauts de fonction</i>
Axones moteurs	Térodotoxine (TTX)	Paralysie, intoxication au tétrodon
	Anticorps anti-canaux Na ⁺	Neuropathie motrice à blocs de conduction
Nocicepteurs	Mutations <i>SCN9A</i>	Insensibilité congénitale à la douleur
Muscle	Mutations <i>SCN4A</i>	Paralysie périodique
Cœur	Mutations <i>SCN5A</i>	Syndrome de Brugada
Système nerveux central	Mutations <i>SCN1B</i> , <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i>	Épilepsies et convulsions néonatales par défaut de fonction des systèmes inhibiteurs
Défaut d'inactivation		<i>excès de fonction, décharges répétitives</i>
Axones sensitifs	Ciguatoxine	Ciguatera (« gratte »)
Nocicepteurs	Mutations <i>SCN9A</i>	Érythromélgie
Muscle	Mutations <i>SCN4A</i>	Paramyotonie
Cœur	Mutations <i>SCN5A</i>	Syndrome de Romano-Ward : LQT3

Rôles des canaux potassiques voltage-dépendants

Dans les cellules excitables, des canaux K⁺ voltage-dépendants s'ouvrent sous l'effet de la dépolarisation contemporaine du potentiel d'action (activation des canaux K_v). Il en résulte une sortie de charges positives qui joue un rôle majeur dans la phase de repolarisation. Les canaux se referment ensuite (inactivation).

Défaut d'activation des canaux potassiques voltage et calcium-dépendants (Tableau 2)

Les défauts d'activation des canaux potassium entravent la repolarisation qui met fin au potentiel d'action. Il en résulte une dépolarisation membranaire prolongée et une genèse intempestive de potentiels d'action.

Plusieurs tableaux de décharges répétitives des fibres nerveuses motrices périphériques ont été rattachés à ce mécanisme : dans la tétanie, c'est l'altération des canaux calcium-dépendants K_{Ca} par l'hypocalcémie qui provoque la raideur tétanique ; dans les tableaux de neuromyotonie, c'est un défaut de fonction de certains canaux voltage-dépendants K_v qui est en cause. Qu'il soit acquis ou héréditaire, ce défaut de

TABLEAU 2. — Principales canalopathies potassium

Dysfonction	Agent causal	Affection
Défaut d'activation		<i>décharges répétitives</i>
Axones moteurs	Hypocalcémie	Tétanie
	Anticorps anti-VGKC	Neuromyotonie, syndrome d'Isaacs-Mertens
	Mutations <i>KCNA1</i>	Neuromyotonie congénitale
Système nerveux central	Anticorps anti-VGKC	Chorée de Morvan Encéphalite limbique, épilepsie temporale
	Mutations <i>KCNA1</i>	Ataxie épisodique de type 1
	Mutations <i>KCNQ2</i> , <i>KCNQ3</i>	Convulsions néonatales familiales bénignes
Muscle	Mutations <i>KCNJ2</i>	Paralysie périodique, syndrome d'Andersen
Cœur	Mutations <i>KCNJ2</i>	Syndrome d'Andersen
	Mutations <i>KCNQ1</i>	Syndrome de Romano-Ward : LQT1 Syndrome de Jerwell et Lange-Nielsen : JLN1
	Mutations <i>KCNH2</i> (<i>Herg</i>)	Syndrome de Romano-Ward : LQT2
	Mutations <i>KCNE1</i>	Syndrome de Romano-Ward : LQT5, JLN2
Rein	Mutations <i>KCNJ1</i>	Syndrome de Bartter
Pancréas	Mutations <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i>	Hypoglycémie hyperinsulinique
Défaut d'inactivation		<i>défauts de fonction</i>
Cœur	Mutations <i>KCNH2</i> , <i>KCNQ1</i>	Syndrome du QT court : SQT1, SQT2
	Mutations <i>KCNJ2</i>	Syndrome du QT court : SQT3
Pancréas	Mutations <i>KCNJ11</i> , <i>ABCC8</i>	Diabète néonatal

fonction peut affecter (de façon concomitante ou non) les canaux K_v équivalents du système nerveux central et entraîner des tableaux d'ataxie épisodique ou d'encéphalite [5, 15]. Des défauts d'activation d'autres canaux K_v sont impliqués, d'une part, dans les convulsions néonatales familiales bénignes et, d'autre part, dans la plupart des formes de syndrome du QT long (LQT, syndrome de Romano-Ward, syndrome de Jerwell et Lange-Nielsen), où une réduction anormale des courants potassiques est à l'origine de fibrillation ventriculaire, de syncopes et de mort subite [16-18]. Quant au syndrome d'Andersen, dû au défaut de fonction du canal Kir2.1 par mutation du gène *KCNJ2*, il associe au syndrome du QT long (avec risque de mort subite), des accès de paralysie périodique hypokaliémique et des malformations osseuses, témoignant de l'expression multi-tissulaire des canaux potassiques.

En suivant ainsi les rapprochements qu'opèrent les canalopathies, on se prend à penser les troubles du rythme comme des épilepsies cardiaques, les myotonies comme des tachycardies musculaires, les épilepsies comme des crispations myotoniques des neurones... Les correspondances peuvent d'ailleurs s'étendre au-delà des cellules nerveuses, musculaires et myocardiques, notamment aux cellules endocrines, exocrines ou rénales.

Rôles et dysfonctions des canaux potassiques ATP-dépendants

Les canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) sont formés de 4 sous-unités Kir (laissant passer des courants *inward rectifiers*, codées par des gènes *KCN*) et de 4 sous-unités SUR régulatrices (*sulfonylurea receptors*, codées par des gènes *ABC*). Par exemple, les sous-unités Kir6.2 (gène *KCNJ11*) s'associent à des sous-unités SUR1 (gène *ABCC8*) dans le pancréas et à des sous-unités SUR2A dans le cœur. Le principe de fonctionnement de ces canaux, ouverts sans ATP, est de se fermer lorsque la concentration d'ATP cytosolique augmente.

Ces canaux jouent un rôle crucial dans le contrôle de la sécrétion d'insuline par le glucose et dans la régulation de la glycémie : le métabolisme du glucose au sein des cellules β pancréatiques aboutit à une production d'ATP qui entraîne la fermeture des canaux K_{ATP} , ce qui cause une augmentation de la concentration de K^+ intracellulaire, une dépolarisation, elle-même à l'origine de l'ouverture de canaux calcium Ca_v et d'une entrée de Ca^{2+} responsable de l'exocytose d'insuline. Un défaut d'ouverture du canal K_{ATP} induit une accumulation intracellulaire de K^+ et une dépolarisation excessives, qui accroissent la sécrétion d'insuline : ce sont les tableaux d'hypoglycémie hyperinsulinique.

Inversement, des mutations de Kir6.2 ou de SUR1 provoquent un défaut de fermeture des canaux K_{ATP} (qui restent ouverts, insensibles à l'ATP), d'une sortie excessive de K^+ , d'une hyperpolarisation membranaire, d'un défaut d'entrée de Ca^{2+} , et en définitive d'un blocage de la sécrétion d'insuline : ce sont les tableaux de diabète néonatal, qui s'associent pour certains à des troubles neuropsychiques et des crises d'épilepsie. [19] Il est remarquable que, dans le traitement de ces diabètes

sévères, on puisse remplacer les injections d'insuline par la prise de glibenclamide, dont l'effet est d'activer SUR1, de provoquer la fermeture des canaux K_{ATP} et de relancer la sécrétion endogène d'insuline.

D'autres canalopathies basées sur des dysfonctions de canaux K_{ATP} sont connues. Ainsi au niveau rénal, les mutations du gène *KCNJ1* sont à l'origine de tableaux de tubulopathie rénale et notamment de certaines formes de syndrome de Bartter, par altération des mouvements ioniques dans la branche de Henlé et le canal collecteur cortical.

CANALOPATHIES CALCIQUES

Les canaux calciques Ca_v (codés par les gènes *CACN*) sont dénommés $Ca_{v,x.y}$ et classés par lettres, selon les sous-unités $\alpha 1$ qui les composent : canaux L ($Ca_{v,1.1}$ à $Ca_{v,1.4}$), canaux P/Q ($Ca_{v,2.1}$), canaux N ($Ca_{v,2.2}$), canaux R ($Ca_{v,2.3}$), canaux T ($Ca_{v,3.1}$ à $Ca_{v,3.3}$). Les canaux L se rencontrent sous des formes distinctes dans le muscle squelettique ($Ca_{v,1.1}$, récepteur à la dihydropyridine), dans le cœur, le muscle lisse et le système nerveux central ($Ca_{v,1.2}$, $Ca_{v,1.3}$) et dans la rétine ($Ca_{v,1.4}$). [20] On y associe les récepteurs à la ryanodine qui sont également des canaux calciques, mais insérés dans la membrane du réticulum endoplasmique (gènes *RYR1* dans le muscle squelettique, *RYR2* dans le cœur, *RYR3* dans le cerveau).

Rôles des canaux calciques

Un courant entrant de Ca^{2+} participe au potentiel d'action des fibres myocardiques, dont il prolonge la phase de dépolarisation. Mais dans bien des cellules de l'organisme, le calcium est surtout l'intermédiaire qui assure la réponse cellulaire lorsque survient une dépolarisation membranaire. Dans les fibres musculaires myocardiques, squelettiques et lisses, les canaux calciques L ($Ca_{v,1.1}$, $Ca_{v,1.2}$) de la membrane musculaire sont activés par l'arrivée du potentiel d'action et provoquent — via les récepteurs à la ryanodine — la libération des ions Ca^{2+} nécessaires à la création des ponts d'actine-myosine et au couplage excitation/contraction. Dans d'autres cellules, l'entrée de calcium via les canaux P/Q est l'intermédiaire indispensable pour la sécrétion de médiateurs tels que l'acétylcholine.

Dysfonctions des canaux calciques (Tableau 3)

Les dysfonctions des canaux calciques L entravent leurs fonctions de couplage et les activités cellulaires qui en dépendent : celles qui affectent le canal $Ca_{v,1.1}$ musculaire sont responsables de paralysie périodique hypokaliémique (HypoPP-1) [11, 12] ; celles qui affectent le canal $Ca_{v,1.2}$ cardiaque sont responsables d'une variante du syndrome du QT long, le syndrome de Timothy. [20] Les mutations des récepteurs à la ryanodine musculaires sont associées à l'hyperthermie maligne et à la myopathie

TABLEAU 3. — Principales canalopathies calcium

Dysfonction	Agent causal	Affection
Canaux P/Q		
Système nerveux central	Mutations <i>CACNA1A</i>	Ataxie épisodique (cérébelleuse) de type 2 Ataxie cérébelleuse de type 6 Migraine hémiplégique familiale
Axones moteurs	Anticorps anti-canaux P/Q	Syndrome de Lambert-Eaton
Canaux L		
Muscle	Mutations <i>CACNA1S</i>	Paralysie périodique hypokaliémique
Cœur	Mutations <i>CACNA1C</i>	Syndrome de Timothy
Canaux RYR		
Muscle	Mutations <i>RYR1</i>	Hyperthermie maligne Myopathie congénitale à central cores
Cœur	Mutations <i>RYR2</i>	Dysplasie ventriculaire droite arythmogène Tachycardie polymorphe catécholergique

congénitale à cores centraux. Celles qui altèrent les récepteurs à la ryanodine cardiaques provoquent des troubles du rythme ventriculaire, avec parfois des crises d'épilepsie associées. [16-18]

Les mutations des canaux P/Q sont responsables de tableaux neurologiques d'ataxie épisodique ou de migraine hémiplégique familiale. [21] Par ailleurs, les fonctions des canaux P/Q peuvent être altérées par voie immunitaire : le syndrome myasthénique pré-synaptique de Lambert-Eaton est lié à des anticorps anti-canaux P/Q qui compromettent la libération d'ACh.

CANALOPATHIES CHLORE

Rôles des canaux chlore

Comparativement aux ions sodium et potassium, les ions chlore jouent un rôle modeste dans la valeur du potentiel de membrane, du fait de l'absence de pompe à Cl⁻ et de la très grande perméabilité de la membrane au chlore. Les ions Cl⁻ se

distribuent passivement en fonction du potentiel de membrane imposé par les ions Na^+ et K^+ , ce qui leur donne un rôle de stabilisation pour le potentiel de membrane, en faisant inertie à ses variations. Ils contribuent par ailleurs aux mouvements d'eau et aux équilibres ioniques dans les sécrétions.

Défaut de fonction des canaux chlore (Tableau 4)

Les défauts de fonction des canaux chlore induisent une instabilité du potentiel de repos autour du seuil de déclenchement du potentiel d'action. Il en résulte des décharges répétitives par ré-excitation membranaire précoce : myotonies de Thomsen et de Becker par mutations du gène *CLCN1* codant pour le canal chlore musculaire [11, 12] ; épilepsies généralisées dans les mutations du gène *CLCN2* codant pour les canaux chlore cérébraux. [8, 9]

Les innombrables interventions des canaux chlore dans les processus de sécrétion et d'absorption sont à la base des canalopathies rénales ou osseuses. Mais ce sont surtout les mutations du gène *CFTR*, à l'origine de la mucoviscidose, qui ont été étudiées. Le défaut de sortie de Cl^- dans les mucus rend ceux-ci plus visqueux, ce qui conduit à des accumulations de mucus responsables des principaux symptômes de la maladie, notamment au niveau pulmonaire et pancréatique. [22]

On rattache aux canalopathies chlore les dysfonctions des récepteurs-canaux inhibiteurs au GABA, qui sont avant tout perméables aux ions Cl^- . L'altération des sous-unités $\gamma 2/\alpha 1$ du récepteur GABA_A et le défaut d'inhibition qui en résulte sont impliqués dans des épilepsies. [8, 9]

CANALOPATHIES DES RÉCEPTEURS À L'ACÉTYLCHOLINE

De la même façon, on peut classer dans les canalopathies les dysfonctions des récepteurs-canaux à l'acétylcholine (ACh). Ceux-ci ont en effet à la fois la fonction de récepteurs à l'acétylcholine (RACH) et la propriété de s'ouvrir en canaux sous l'effet de l'ACh, ce qui provoque une entrée de charges positives et donc une dépolarisation (potentiel de récepteur) qui intervient dans l'initiation des potentiels d'action aux jonctions synaptiques.

Un défaut de fonction des récepteurs à l'ACh est à la base de la myasthénie auto-immune (altération des canaux-récepteurs par les anticorps anti-RACH) et des syndromes myasthéniques congénitaux par mutations des gènes codant soit les sous-unités ϵ ou α du RACH, soit les molécules d'ancrage du RACH (rapsyne, DOK-7, MuSK, etc.). [23]

À l'inverse, les mutations responsables d'un excès de fonction des RACH (défaut de fermeture des canaux) sont à l'origine du syndrome du canal lent : les fibres musculaires répondent par une double ou triple décharge à une excitation nerveuse unique. Un mécanisme similaire est responsable des épilepsies frontales nocturnes,

TABLEAU 4. — Principales canalopathies chlore

Dysfonction	Agent causal	Affection
<i>Défaut d'activation</i>		<i>décharges répétitives</i>
Système nerveux central	Mutations <i>CLCN2</i>	Grand mal, épilepsie myoclonique juvénile
		Épilepsie absence de l'adolescence
	<i>GABRG2, GABRA1</i>	Épilepsies généralisées convulsions fébriles + Épilepsies myocloniques juvéniles
Muscle	Mutations <i>CLCN1</i>	Myotonie de Thomsen et de Becker
Os	Mutations <i>CLCN7</i>	Ostéopétrose maligne
Rein	Mutations <i>CLCN5</i>	Néphrolithiase de type 1, maladie de Dent
	Mutations <i>CLCNKB</i>	Syndrome de Bartter
Poumon, pancréas	Mutations <i>CFTR</i>	Mucoviscidose

associées à des mutations des sous-unités $\alpha 4$, $\beta 2$ ou $\alpha 2$ du récepteur nicotinique à l'acétylcholine dans le système nerveux central. [23, 24]

Des dysfonctions semblables (d'origine immunitaire, toxique...) commencent à être décrites pour les autres classes de récepteurs-canaux du système nerveux central : récepteurs-canaux au NMDA (encéphalites auto-immunes à anticorps anti-récepteurs au NMDA), récepteurs-canaux à l'AMPA (anticorps anti-récepteurs à l'AMPA), récepteurs-canaux à la glycine (intoxication à la strychnine, anticorps anti-récepteurs à la glycine), etc.

UN SYNDROME, PLUSIEURS CANALOPATHIES

De l'analyse précédente, il ressort qu'une même maladie, qui était dite idiopathique, ou plutôt un même syndrome, peut résulter de dysfonctions intéressant plusieurs canaux distincts. Par exemple, si l'on rapproche ce qui vient d'être vu, il apparaît que des épilepsies et des convulsions ont été rattachées à des altérations [6-9] :

- des canaux sodiques (mutations *SCN1B*, *SCN1A*, *SCN2A*) : épilepsies généralisées avec convulsions fébriles plus (GEFS +), épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ou syndrome de Dravet, convulsions néonatales infantiles familiales bénignes ;
- des canaux potassiques : épilepsie temporale de l'adulte (anticorps anti-VGKC), convulsions néonatales familiales bénignes (mutations *KCNQ2*, *KCNQ3*) ;

- des canaux chlore (mutations *CLCN2*) : épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie absence de l'enfant et de l'adolescent, épilepsie avec grand mal du réveil ;
- des récepteurs GABA_A (mutations *GABRG2*, *GABRA1*) : GEFS +, épilepsies myocloniques juvéniles ;
- du récepteur-canal à l'acétylcholine (mutations *CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRN2*) : épilepsies frontales nocturnes autosomiques dominantes.

Si l'on y regarde de près, les différentes causes qui se cachent sous les symptômes « épilepsie » et « convulsions » s'associent à des tableaux cliniques distincts, ce qui incite à affiner la sémiologie clinique afin de guider au mieux la recherche étiologique et de trouver le traitement le plus adapté au désordre en cause. Mais les distinctions cliniques ne sont pas toujours aisées à faire, de sorte qu'il peut être utile de recourir à des examens paracliniques et à des tests de provocation capables de dissocier les causes. D'une façon générale, la diversité des dysfonctions potentiellement responsables des différentes sortes de canalopathies (nerveuses, musculaires, cardiaques, rénales, etc.) demande d'élaborer des stratégies de diagnostic différentiel. La tâche promet de ne pas être simple, car les convergences d'action entre canaux laissent présager des alliances morbides et des désordres en chaîne.

C'est le cas pour les canalopathies cardiaques et notamment pour le syndrome du QT long congénital, sous lequel se rassemblent des altérations des canaux potassiques (mutations *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNJ2*), des canaux sodiques (mutations *SCN5A*), de l'ankyrineB (canal à la fois sodique et calcique), des canaux calciques (mutations *CACNA1C*) [16, 18]. Une étude sémiologique fine de l'ECG montre qu'on peut distinguer les différentes formes d'après la forme de l'onde T (à large base dans LQT1 (*KCNQ1*), aplatie ou double dans LQT2 (*KCNH2*), pointue dans LQT3 (*SCN5A*), et d'après les signes associés (paralysie périodique et anomalies morphologiques dans le syndrome d'Andersen (*KCNJ2*), syndactylie et retard mental dans le syndrome de Timothy (*CACNA1C*)).

Dans le cas des canalopathies musculaires, la différenciation des paralysies périodiques se fait en théorie avec la kaliémie. La forme hypokaliémique (HypoPP ou paralysie périodique hypokaliémique familiale de Westphal) est rattachée à des altérations des canaux calciques (forme HypoPP-1 par mutations *CACNA1S*), tandis que la forme hyperkaliémique (HyperPP ou adynamie épisodique héréditaire de Gamstorp) est causée par des mutations des canaux sodiques (gène *SCN4A*). Seulement, les désordres de la kaliémie peuvent ne pas être apparents et, d'autre part, l'analyse génétique a révélé que les cas de paralysie périodique hypokaliémique (en principe liés à des mutations calcium) pouvaient être dus à des mutations des canaux sodiques (forme HypoPP-2) ou des canaux potassiques (syndrome d'Andersen, par mutations *KCNJ2*), ce qui brouille les tentatives de corrélation clinique/génétique. [11, 12]

On rencontre des difficultés similaires dans le diagnostic des syndromes myotoniques, ce qui a conduit à élaborer des tests de provocation électromyographique (EMG).

AFFINER LA SÉMIOLOGIE : LE CAS DES SYNDROMES MYOTONIQUES

Cadres cliniques et génétiques et problèmes diagnostiques

Les syndromes myotoniques sont définis par une lenteur à la décontraction musculaire, sous-tendue par des salves myotoniques (décharges répétitives des fibres musculaires). On distingue en première intention deux cadres cliniques et génétiques [11, 12] :

- les myotonies s'atténuent à la répétition des efforts (phénomène d'échauffement ou de dérouillage) ; elles sont liées à un défaut de fonction des canaux chlore, qui peut être dû à des mutations du gène codant pour le canal chlore (*CLCN1*) dans les myotonies congénitales de Thomsen et de Becker, ou à des mutations des gènes *DM1* et *DM2* codant pour des protéines kinase contrôlant les canaux chlore dans les dystrophies myotoniques : maladie de Steinert et myopathie myotonique proximale (*PROMM*), respectivement ;
- la paramyotonie congénitale (de von Eulenburg) est caractérisée par une aggravation (paradoxale) de la myotonie à la répétition des efforts ; elle est due à un excès de fonction des canaux sodiques (mutations *SCN4A*).

Toutefois, ces distinctions ne sont pas toujours aussi claires. Les analyses génétiques ont montré que la moitié environ des tableaux cliniques de myotonie (en principe dus à des mutations chlore) étaient liés à des mutations sodium distinctes de celles de la paramyotonie. On regroupe ces cas sous le terme de « myotonie du canal sodium » (*SCM*).

Différenciation des canalopathies musculaires par des tests d'effort

L'écoute des patients a permis de mettre au point des tests de provocation qui enrichissent le phénotype des canalopathies musculaires et qui orientent le diagnostic moléculaire entre les différentes formes [24, 25] Le principe est d'enregistrer la réponse électrique d'un muscle avant et après des efforts de ce muscle : effort bref répété (3 contractions de 10 s espacées de 1 minute, éventuellement après une sensibilisation par refroidissement musculaire), effort long (une contraction soutenue pendant 5 minutes). Ces tests visent à reproduire les circonstances où les patients éprouvent les gênes fonctionnelles, raideur ou parésie. Ils permettent de reconnaître cinq phénotypes EMG de canalopathies musculaires, corrélés chacun avec des groupes de mutations particuliers. [25] Les trois premiers différencient les syndromes myotoniques (les deux derniers, les paralysies périodiques).

- Le type I est défini par l'apparition de décharges répétitives (myotonie) et d'une réduction d'amplitude des réponses motrices après effort bref, s'aggravant à la répétition des exercices. Il correspond au tableau clinique de paramyotonie et à

un groupe de mutations *SCN4A* qui ont en commun d'altérer l'inactivation rapide du canal sodium.

- Le type II se caractérise par une chute d'amplitude après effort bref s'atténuant à la répétition des exercices (phénomène d'échauffement). Il s'associe aux dysfonctions du canal chlore, que ce soit par mutation du gène *CLCN1* (myotonies non dystrophiques) ou par mutation des gènes *DM1/DM2* (dystrophies myotoniques).
- Le type III est un syndrome myotonique dans lequel on enregistre des salves myotoniques abondantes, non influencées par les efforts. Il s'associe au groupe de mutations *SCN4A* spécifiquement responsables de myotonie du canal sodium.

Outre leur intérêt diagnostique, ces tests soulignent le caractère transitoire des symptômes des canalopathies et leur dépendance vis-à-vis des circonstances physiologiques (nécessitant, par exemple, d'introduire une répétition des exercices pour différencier les syndromes myotoniques de type I et II).

CONCLUSION

Les canalopathies recouvrent une grande variété d'affections. On n'a envisagé ici que les principales affections reposant de façon primitive sur des dysfonctions des canaux ioniques, en sachant que des altérations de fonctionnement canalaire participent de façon secondaire à de nombreuses autres affections, par exemple : modification des canaux sodiques $\text{Na}_v 1.6$ dans la sclérose en plaque ; altération du canal calcique *CALHM1* (CALcium Homeostasis Modulator 1) dans la maladie d'Alzheimer, etc. Il aurait aussi fallu parler d'autres canaux, par exemple des canaux à eau, ou aquaporines, auxquels se rattachent des tableaux de diabète insipide néphrogénique, acquis (hypercalcémie, hypokaliémie, prise de lithium) ou congénital (mutations du gène *AQP2* codant pour l'aquaporine 2), mais aussi la neuromyélie optique par anticorps anti-aquaporine 4.

Avec les canalopathies, c'est surtout une nouvelle façon de voir les pathologies qui s'ouvre, et en même temps, une nouvelle façon de nous voir nous-mêmes. Des maladies qui passaient pour « essentielles » n'apparaissent plus comme des êtres qui se développent ou se déposent en nous en obéissant à leur élan propre, mais plutôt comme les conséquences prévisibles d'une complexité et d'une fragilité que nous cachons au sein de nos membranes. Désormais elles nous amènent à nous considérer comme un réseau de canaux traversés par des flux d'ions que laissent ou non passer des portes délicates, au jeu réglé et minuté. Comment s'étonner que ces portes puissent mal se fermer, ou s'ouvrir mal à propos, jouer trop tôt ou trop tard, selon les inévitables défauts qu'elles comportent ou qu'elles acquièrent et selon les mille aléas auxquels elles sont exposées ? D'une certaine manière, notre architecture intime semble nous prédisposer aux crises, aux accès et aux désordres transitoires.

RÉFÉRENCES

- [1] FOUCAULT M. — Naissance de la clinique. Paris: Presses Universitaires de France, 1963, 191-2.
- [2] BROUSSAIS FJV. — Examen des doctrines médicales. Paris, 1821.
- [3] GUTMANN L. — Axonal channelopathies: an evolving concept in the pathogenesis of peripheral nerve disorders. *Neurology*. 1996, 47, 18-21.
- [4] Cerrone M., Napolitano C., Priori S.G. — Genetics of ion-channel disorders. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2012, 27(3), 242-52.
- [5] KLEOPA K.A. — *Autoimmune channelopathies of the nervous system*. *Curr. Neuropharmacol.*, 2011, 9(3), 458-67.
- [6] JURKAT-ROTT K., LERCHE H., WEBER Y., LEHMANN-HORN F. — Hereditary channelopathies in neurology. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, 686, 305-34.
- [7] RUSSELL J.F., FU Y.H., PTÁČEK L.J. — Episodic neurologic disorders: syndromes, genes, and mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2013, 36, 25-50.
- [8] NABOUT R., SCHEFFER I.E. — Genetics of idiopathic epilepsies. *Handb. Clin. Neurol.*, 2013, 111, 567-78.
- [9] NOH G.J., JANE TAVYEV ASHER Y., GRAHAM J.M. JR. — Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur. J. Med. Genet.*, 2012, 55(5), 281-98.
- [10] VEERAKUL G., NADEMANEE K. — Brugada syndrome: two decades of progress. *Circ. J.*, 2012, 76(12), 2713-22.
- [11] FONTAINE B. — Muscle channelopathies and related diseases. *Handb. Clin. Neurol.*, 2013, 113, 1433-6.
- [12] SPILLANE J., FIALHO D., HANNA M.G. — Diagnosis of skeletal muscle channelopathies. *Expert. Opin. Med. Diagn.*, 2013, 7(6), 517-29.
- [13] FROLOV R.V., BAGATI A., CASINO B., SINGH S. — Potassium channels in Drosophila: historical breakthroughs, significance, and perspectives. *J. Neurogenet.*, 2012, 26(3-4), 275-90.
- [14] RIAnt F., VAHEDI K., TOURNIER-LASSERVE E. — Hereditary episodic ataxia. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011, 167(5), 401-7.
- [15] KULLMANN D.M., WAXMAN S.G. — Neurological channelopathies: new insights into disease mechanisms and ion channel function. *J. Physiol.*, 2010, 588(Pt 11), 1823-7.
- [16] ABRIEL H., ZAKLYAZMINSKAYA E.V. — Cardiac channelopathies: genetic and molecular mechanisms. *Gene*. 2013, 517(1), 1-11.
- [17] MARTIN C.A., HUANG C.L., MATTHEWS G.D. — The role of ion channelopathies in sudden cardiac death: implications for clinical practice. *Ann. Med.*, 2013, 45(4), 364-74.
- [18] WILDE A.A., BEHR E.R. — Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013, 10(10), 571-83.
- [19] FLECHTNER I., DE LONLAY P., POLAK M. — Diabetes and hypoglycaemia in young children and mutations in the Kir6.2 subunit of the potassium channel: therapeutic consequences. *Diabetes Metab.*, 2006, 32(6) 569-80.
- [20] CAIN S.M., SNUTCH T.P. — Voltage-gated calcium channels and disease. *Biofactors*. 2011, 37(3), 197-205.
- [21] RAJAKULENDRAN S., KASKI D., HANNA M.G. — Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, 8(2), 86-96.

- [22] EDELMAN A., SAUSSEREAU E. — Cystic fibrosis and other channelopathies. *Arch. Pediatr.*, 2012, 19 Suppl 1, S13-6.
- [23] EYMARD B., HANTAÏ D., ESTOURNET B. — Congenital myasthenic syndromes. *Handb. Clin. Neurol.*, 2013, 113, 1469-80.
- [24] FOURNIER E. — Sémiologie EMG élémentaire. *Paris, Lavoisier*, 2013.
- [25] FOURNIER E., ARZEL M., STERNBERG D., VICART S., LAFORET P., EYMARD B., *et al.* — Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann. Neurol.*, 2004 Nov, 56(5), 650-61.

DISCUSSION

M. Yves LOGEAIS

La dysfonction des canaux calciques a été retenue dans certaines situations de chirurgie de l'orifice aortique. À savoir, une contracture ischémique irréversible et invincible à la levée du clampage aortique, réalisant le « cœur de pierre » (stone heart), avec non-reprise définitive de la fonction ventriculaire.

Une contracture du cœur — quand elle n'est pas le résultat d'une blessure intime — peut s'analyser en première intention comme un défaut de séparation des ponts d'actine-myosine, dû à la persistance anormale du flux de calcium déversé par les citernes du reticulum sarcoplasmique. Ce phénomène témoigne d'une non recapture des ions calcium par le reticulum (normalement assurée par la protéine SERCA1). Dans un contexte ischémique, on peut imaginer qu'un manque d'ATP (énergie nécessaire à la recapture) soit à l'origine de la contracture ventriculaire, comme c'est le cas dans la rigidité cadavérique.

M. Yves GROSGOGÉAT

S'il est vrai qu'un substrat organique semble absent dans le syndrome de Brugada ou QT long, à l'inverse une lésion organique peut être décelée dans le domaine des troubles du rythme cardiaque (potentiels tardifs et TV sur cicatrice d'infarctus).

La propagation de l'onde de dépolarisation dans la paroi du cœur et la contraction synergique du myocarde dépendent de facteurs anatomiques que peuvent perturber par exemple un infarctus ou la présence de voies de communications anormales comme dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White. Il en résulte les troubles du rythme que l'on connaît. De même, certaines épilepsies sont dues à la présence par exemple d'un méningiome qui « irrite » le tissu nerveux. Mais à côté de ces désordres induits par des causes anatomiques visibles, s'ouvre le domaine des désordres sans lésion apparente, ou plutôt dont les lésions se trouvent à une autre échelle, celle des canaux et des éléments qui les constituent.

Pour un défaut canalaire commun (Na-K-Ca) existe-t-il une action identique des traitements quel que soit l'organe atteint (ex : lidocaïne, quinicline, antagonistes calciques) ?

Les laboratoires pharmaceutiques cherchent à fabriquer des molécules capables d'agir spécifiquement sur tel canal de tel organe, de façon à éviter les effets secondaires d'un

traitement qui affecterait les divers organes où ce canal est exprimé. Cette spécificité n'est pas aisée à obtenir, ce qui permet des emprunts de molécules d'une spécialité médicale à l'autre. Si l'on prend l'exemple des bloqueurs des canaux sodium, la lidocaïne, employée comme anesthésique local pour bloquer les terminaisons nerveuses nociceptives, a pu être employée comme anti-arythmique cardiaque ; ou encore : la mexiletine qui s'est vue supplantée par de meilleurs anti-arythmiques (au point que sa fabrication ait été abandonnée par le laboratoire qui la commercialisait) fait très bien l'affaire dans le traitement des syndromes myotoniques (de sorte que la pharmacie centrale des hôpitaux se charge maintenant de la fabriquer dans cette indication).